

# Imunomodulatorni učinak crijevne mikrobiote u bubrežnim bolestima

---

Rukavina, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:038173>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Lucija Rukavina

IMUNOMODULATORNI UTJECAJ CRIJEVNE MIKROBIOTE U BUBREŽNIM

BOLESTIMA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Lucija Rukavina

IMUNOMODULATORNI UTJECAJ CRIJEVNE MIKROBIOTE U BUBREŽNIM

BOLESTIMA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Lidija Orlić (predsjednik Povjerenstva)
2. Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar
3. Doc. dr. sc. Igor Barković

Rad sadrži \_\_44\_\_ stranica, \_\_3\_\_ slika, \_\_0\_\_ tablica, \_\_42\_\_ literaturnih navoda.

## Zahvala

Moje znanje značit će život. Rečenica koja me mnogo puta gurala naprijed, kada je uspjeh izgledao nemoguć, a 24 sata malo. Rečenica koje je brisala moje zamagljene naočale i dala mi snage da ipak pokušam prijeći planine iako se druga strana nije vidjela. Moji suputnici su bili meni dragi i važni ljudi koji su vjerovali u mene i bili tu kada je bilo najteže. Koji su sa mnom slavili prolaze, učili, plakali, proveli sate i sate u menzi ali i ispred doma čekajući me. Želim vam reći hvala. Hvala prijatelji moji, bez vas ovo putovanje ne bi bila avantura života. Hvala mojim roditeljima koji su uvijek bili tu uz mene. Koji su me usmjeravali, bili podrška i najbolji primjer kako u životu prije svega treba ostati čovjek, a onda će uz rad, trud i malo volje doći i sve ostalo. Hvala mojoj sestri Tonki i bratu Mateju koji me uvijek podsjećaju na kraju dana, na kraju tjedna zašto smo mi zapravo tu, da se volimo i družimo i ništa više, i ništa manje. Hvala mojoj noni i nonetu koji me prate u stopu i babi i didu koji me gledaju i čuvaju na svakom mom koraku. Hvala vam na svim pričama i životnim mudrostima podsjećajući me na prave vrijednosti u životu. Veliko hvala mojem mentoru na strpljenju, usmjeravanju i podršci koju mi je pružio. Hvala svim profesorima na uloženom trudu i prenesenom znanju. Hvala svima koji su lijepom riječju, podrškom, gestom ili mišlju bili uz mene i doprinijeli da jednoga dana moje znanje zaista znači život.

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	4
3. Pregled literature na zadanu temu .....	5
3.1. Utjecaj crijevne disbioze na bubrežne bolesti .....	5
3.1.1. Liječenje .....	6
3.2. Dijabetička nefropatija .....	11
3.2.1. Liječenje .....	12
3.3. Lupusni nefritis.....	16
3.3.1. Liječenje .....	18
3.4. IgA nefropatija .....	20
3.4.1. Liječenje .....	21
3.5. Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda bubrega.....	23
3.5.1. Liječenje .....	24
3.6. Septičko akutno bubrežno oštećenje .....	25
3.6.1. Liječenje .....	28
4. Rasprava .....	30
5. Zaključak.....	32
6. Sažetak.....	33
7. Summary .....	34
8. Životopis.....	35

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ABO – akutna bubrežna ozljeda

AH -artemisinin i hidroksiklorokin

ART - artemisinin

DN - dijabetička nefropatija

F/B omjer - omjer *Firmicutes* i *Bacteroidetes*

FMT -transplantacija fekalne mikrobiote

FOS - fruktooligosaharidi

GALT -limfoidno tkivo povezano sa crijevima

GFR -brzina glomerularne filtracije (*od engl. glomerular filtration rate*)

IAP -intestinalnaalkalnafosfataza

IgA- imunoglobulin A

IgAN- IgA nefropatija

IRO- ishemijsko-reperfuzijska ozljeda

IS -indoksil sulfat

ITF -inulin s fruktanima

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

KBB -kronična bubrežna bolest

LC40 - *Lactobacillus fermentum* CECT5716

LN - lupusni nefritis

LPS - lipopolisaharid

MALT - limfoidno tkivo povezano sa sluznicom

NBF – nadomještanje bubrežne funkcije

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi

PCS - p-krezilsulfat

S-ABO - akutna ozljeda bubrega povezana sa sepsom

SCFA – kratkolančane masne kiseline

sCR- serumski kreatinin

SLE - sistemski eritemski lupus

ŠB – šećerna bolest

Tregs – T regulatorni limfociti

UACR - omjer albumina-kreatinina u mokraći

UO - volumen izmokrenog urina (*od engl. urine output* )

ZSKBB – završni stadij kronične bubrežne bolesti



## 1. Uvod

Ljudsko tijelo je složena, visoko organizirana struktura čija je osnovna gradivna i funkcionalna jedinica stanica. Stanice grade tkiva, tkiva organe, a organi organske sustave. Definicija je to koja se godinama uči i kojom je objašnjena građa ljudskog tijela. (1, 2) Godine 1972. postavlja se pitanje je li to zaista tako. Znanstvenik Thomas Luckey svojim istraživanjima dolazi do rezultata koji pokazuju da ljudska crijevna mikrobiota sadrži čak 10 puta više mikroorganizama u odnosu na broj ljudskih stanica. 2016. Milo, Sender i Fuchs odlučili su ponovno procijeniti broj stanica pregledavanjem širokog raspona nedavnih eksperimentalnih podataka u literaturi, uključujući DNA analize za izračunavanje broja stanica i magnetsku rezonancu za izračunavanje volumena organa. Navedena teorija je opovrgnuta, a dokazano je da omjer crijevnih mikroorganizama i ljudskih stanica zapravo iznosi 1:1, u pojedinim osoba 2:1, ali nikada ta razlika nije toliko izražena da dostiže omjer od 10:1. (3)

Zbog važnosti njezinih funkcija, crijevna mikrobiota se smatra našim skrivenim metaboličkim 'organom'. Utječe na niz procesa u našem tijelu uključujući metabolizam hranjivih tvari i lijekova, održavanje crijevne barijere, imunomodulaciju i zaštitu crijevne sluznice od patogena.(4) Njezine funkcije primarno ovise o njezinom sastavu u kojem većinu čine bakterije, a manji dio virusi, gljive i protozoe. (5) Iako je okvirni sastav crijevne mikrobiote poznat, zbog utjecaja različitih čimbenika poput dobi, spola i prehrane, svaki čovjek ima sebi svojstvenu crijevnu mikrobiotu, a pravi sastav fiziološke mikrobiote i dalje ostaje nepoznanica. (6,7) Izraz "disbioza" odnosi se na oštećenje funkcija koje reguliraju homeostazu crijeva kao posljedica promjena u sastavu, raznolikosti ili stvaranju metabolita mikrobioma što onda za posljedicu može imati nastanak bolesti ili dovesti do predispozicije za bolest. Brojne studije istražuju povezanost crijevne disbioze s patogenezom različitih bolesti, uključujući i bubrežne bolesti. (5,8)

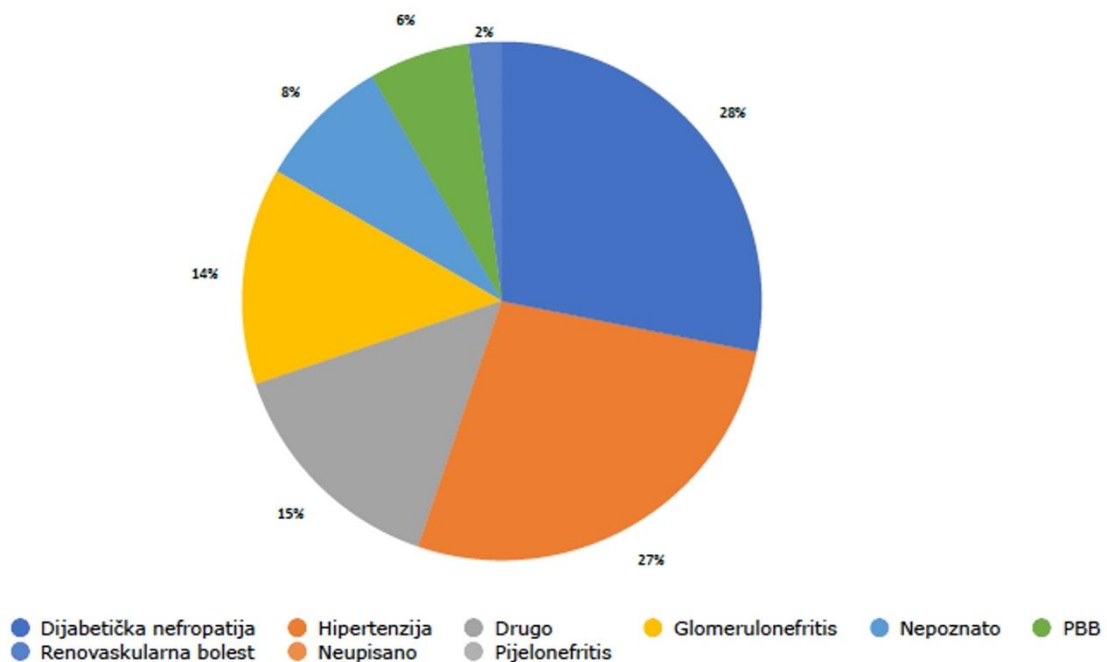
Kronična bubrežna bolest (KBB) se definira kao abnormalnost strukture ili funkcije bubrega prisutne najmanje 3 mjeseca uz prisutne posljedice na zdravlje. (9) Oštećenje strukture bubrega odnosi se na patološke promjene utvrđene biopsijom ili slikovnim studijama. Smanjena funkcija bubrega odnosi se na brzinu glomerularne filtracije (GFR) manju od 60/ml/min/1.73 m kubnih i/ili prisutnu ekskreciju albumina > 30mg/dan. (10,11) KBB se klasificira s obzirom na uzrok, procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (GFR) (G1–G5) i stopu albuminurije (A1–A3). (9)

Proгноza KBB prema kategorijama GFR i albuminurije: KDIGO 2012				Kategorije perzistentne albuminurije		
				Opis i raspon		
				A1	A2	A3
				Normalna do blago povišena	Umjereno povišena	Značajno povišena
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR kategorije (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Opis i raspon	G1	Normalna ili visoka	≥90			
	G2	Blago snižena	60-89			
	G3a	Blago do umjereno snižena	45-59			
	G3b	Umjereno do značajno snižena	30-44			
	G4	Značajno snižena	15-29			
	G5	Zatajenje bubrega	<15			

Slika 1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti na temelju vrijednosti GFR-a i stupnju albuminurije prema KDIGO smjernicama iz 2012. Zeleno: mali rizik; Žuto: umjereno povećan rizik; Narančasto: visok rizik; Crveno, vrlo visok rizik. KDIGO (nacionalna renalna zaklada za smjernice za kroničnu bubrežnu bolest od eng. *National Kidney Foundation Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*)

Prema podacima europskih i drugih svjetskih registara šećerna bolest, arterijska hipertenzija i glomerularne bolesti odgovorni su za više od polovice uzroka KBB-a. Prema zadnjim dostupnim podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju šećerna bolest tj. posljedična dijabetična nefropatija

uzrok je KBB-a u 28% bolesnika, arterijska hipertenzija u 27% i glomerulonefritis u 15 posto slučajeva. (12)



Slika 2. Osnovna bubrežna bolest incidentnih bolesnika na nadomještanju bubrežne funkcije u 2020. godini

KBB predstavlja značajan javnozdravstveni problem diljem svijeta s rastućom prevalencijom i lošijim ishodima, međutim većina terapijskih metoda je ograničena na regulaciju krvnog tlaka, glukoze u krvi i smanjenje proteinurije. (13) Promjene u sastavu i funkciji crijevne mikrobiote mogu dodatno ubrzati propadanje bubrežne funkcije. Stoga rana dijagnoza i učinkovita terapija koje djeluju na razini crijevne mikrobiote mogu biti od velikog kliničkog značaja za sprječavanje pogoršanja bubrežne funkcije, usporavanje napredovanja bolesti uz istodobno optimiziranje crijevne mikrobiote. (14)

## 2. Svrha rada

Svrha diplomskog rada je prikazati trenutne spoznaje o utjecaju crijevne mikrobiote na bubrežne bolesti s posebnim osvrtom na dijabetičku nefropatiju, lupusni nefritis, IgA nefropatiju, reperfuzijsko bubrežno oštećenje i septičko akutno bubrežno oštećenje. Prikazat će se moguće dijagnostičke i terapijske opcije bubrežnih bolesti čiji je mehanizam povezan s promjenama crijevne mikrobiote.

### 3. Pregled literature na zadanu temu

#### 3.1. Utjecaj crijevne disbioze na bubrežne bolesti

Fiziološki sastav crijevne mikrobiote je relativno stabilan i djeluje protektivno na barijeru crijevne sluznice. Međutim, promjenom crijevne mikrobiote dolazi do smanjenja korisnih bakterija koje proizvode SCFA, oštećenja crijevne sluznice i propuštanja endotoksina ili patogena u sistemsku cirkulaciju što dovodi do sistemske upale i oksidativnog stresa te potencijalno povećavanog rizika od razvoja bubrežnih bolesti. (15-17)

Uremijski toksini koji potječu iz crijevne mikrobiote su: indoli i fenoli. Indoli dominantno uključuju indoksil sulfat (IS), a fenoli p-krezol, p-krezilsulfat (PCS), p-krezilglukuronid, feniloctenu kiselinu i fenilsulfat. Crijevne bakterije dnevno razgrađuju otprilike 10 g proteina. Većina nastalih metabolita se eliminira putem stolice, a manji dio se apsorbira u krv i eliminira putem bubrega. Važnost toksina nastalih metabolizmom crijevnih mikroorganizama sve se više prepoznaje jer upravo zbog njihove smanjene eliminacije bubregom dolazi do njihovog nakupljanja u glomerulima i razvoja fibroze, pogoršanja bubrežne funkcije i progresije bolesti. Studije *in vitro* pokazale su štetne učinke ovih molekula na stanice bubrežnih tubula, a prospektivna studija na pacijentima s KBB-om, potvrdila je njihovu prediktivnu ulogu u napredovanju bolesti. (16,18)

Zbog viših koncentracija ureje u krvi urea se pojačano izlučuje urinom, ali i probavnim traktom. Dugotrajno izlaganje crijevnih bakterija visokim koncentracijama ureje uzrokuje prekomjerni rast bakterija s ureazom, koje omogućuju pretvorbu ureje u amonijak. U završnim stadijima kronične bubrežne bolesti (ZSKBB) uz ureju raste i razina mokraćne kiseline koja stimulira rast bakterija s urikazom i enzimima koji stvaraju indol i p-krezil. Urikaza je enzim koji pretvara mokraćnu kiselinu u allantoin, molekulu bolje topljivosti u vodi kako bi se omogućilo njezino izlučivanje. (18)

Povećanje razine ureje i povećanje bakterija s ureazom dovode do povećane proizvodnje amonijaka u crijevnom lumenu, snižavanja crijevnog pH i u konačnici povećane crijevne propusnosti. Nizak pH smanjuje funkciju nepropusnih spojeva u sluznici debelog crijeva, a epizode hipervolemije i hipovolemije tijekom hemodijalize i peritonejske dijalize mogu dodatno pogoršati njihovu propusnost. Hipervolemija dovodi do edema sluznice, a hipovolemija može dovesti do kratkotrajne ishemije crijevne sluznice. Povećanom propusnošću crijevne barijere smanjuje se klirens proupalnih citokina i posljedično dolazi do razvoja oksidativnog stresa i upale. Oksidativni stres i kronična upala pak stimuliraju transkripcijski čimbenik  $\kappa B$ , koji je ključni regulator proupalnih citokina i kemokina i tako se stvara začarani krug u kojem dolazi dodatne sinteze citokina i kronične upale sluznice crijeva. (19)

### 3.1.1. Liječenje

Otkrivanjem novih patogenetski mehanizama bubrežnih bolesti omogućuje se uspostavljanje novih dijagnostičkih i terapijskih metoda s ciljnim djelovanjem na crijevnu disbiozu.

#### 3.1.1.1. Prehrana bogata vlaknima

Prehrana u bolesnika s bubrežnom bolesti može utjecati na stvaranje uremijskih toksina. Prehranom s niskim omjerom proteina i vlakana povećava se razina saharolitičkih bakterija koje probavljaju prehrambena vlakna i posljedično smanjuju proizvodnju PCS-a i IS-a, a povećavaju proizvodnju SCFA. SCFA potiču ugradnju aminokiselina u bakterijske proteine i tako smanjuju fermentaciju aminokiselina u uremijske toksine, a osim toga pozitivno utječu i na funkcionalnost i integritet crijevne barijere. (16)

#### 3.1.1.2. Probiotici, prebiotici i sinbiotici

Probiotici su živi nepatogeni mikroorganizmi koji naseljavaju gastrointestinalni trakt i koji u pravoj dozi ostvaruju pozitivne učinke na zdravlje. Trenutačno najzastupljeniji probiotici su

probiotici iz roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Sve veći broj istraživanja dokazuje pozitivne učinke probiotika u održavanju crijevne homeostaze, regulaciji razine uremijskih toksina, jačanju imuniteta, ali i mogući renoprotektivni učinak regulirajući crijevo-bubrežnu os. (16, 20)

Na temelju provedenih studija smatra se da učinak probiotika na razinu uremijskih toksina u krvi ovisi o njegovom sastavu i galenskoj formuli. S obzirom na sastav probiotik može biti sam ili u kombinaciji s prebiotikom. (16)

Izrazom prebiotik označavamo netopljiva vlakna koja doprinose boljem preživljavanju i rastu probiotika te drugih za zdravlje bezopasnih mikroorganizama u tijelu. Prebiotici imaju ključnu ulogu u modulaciji imunološkog sustava i održavanju gastrointestinalne funkcije. Najpoznatiji su inulin, dekstran, pektini, laktuloza, fruktooligosaharidi (FOS) i galaktooligosaharidi. Kombinacija probiotika i prebiotika u jednom preparatu naziva se sinbiotik. (20)

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (SYNERGY) sinbiotička terapija nije značajno smanjila serumsku koncentraciju IS-a, ali je rezultirala smanjenjem uremije od 14  $\mu\text{mol/L}$ , PCS-a i značajnom promjenom sastava crijevne mikrobiote obogaćivanjem soja *Bifidobacterium* i smanjenjem *Ruminococcaceae*. Kada su analizirani samo pacijenti koji nisu primali antibiotike tijekom razdoblja ispitivanja, sinbiotička terapija rezultirala je statistički značajnim i potencijalno klinički važnim smanjenjem serumskih koncentracija IS-a i PCS-a od 22%-28%. (21) Istraživanje provedeno na 21 pacijentu na peritonejskoj dijalizi pokazalo je da probiotici, uz svakodnevno uzimanje tijekom 6 mjeseci, osim razine uremijskih toksina smanjuju i razinu čimbenika nekroze tumora  $\alpha$  i interleukina 6. Međutim, smanjenje upalnih markera nije potvrđeno studijom Viramontes-Hörner i sur. (21, 22)

S obzirom na galensku formulaciju, najbolji učinak probiotika se ostvaruje u formi gastrorezistentnih kapsula, koje doprinose značajnijem smanjenju razine IS u serumu u usporedbi s običnim kapsulama. (16)

Na temelju dokazane povezanosti uporabe probiotika i nižih razina uremijskih spojeva u krvi, postavlja se pitanje može li primjena probiotika usporiti progresiju KBB. Ispitivanja provedena na pacijentima s KBB-om koristila su samo neizravne markere GFR kao što su serumska ureja ili kreatinin, bez izravne procjene GFR-a provedene inulinom ili ioheksolom, ujedino i zlatnim standardom za procjenu bubrežne funkcije. Upravo zato rezultati nisu potpuno relevantni jer se urea i kreatinin mogu izravno razgraditi pa razina ureje i kreatinina ne mora nužno korelirati s bubrežnom funkcijom. Stoga navedeno treba tumačiti s oprezom i dodatnom provjerom. (22)

Probiotici ostvaruju svoj učinak djelujući i na ponovnu uspostavu crijevne barijere. Osiguravanjem crijevne barijere postiže se otpornost na kolonizaciju i umnožavanje patogenih mikroorganizama. Iako su mehanizmi koji utječu na epitelni odgovor složeni i slabo shvaćeni, postoji nekoliko čimbenika koji doprinose cjelovitosti barijere kao što su pojačano izlučivanje mucina iz vrčastih stanica, pojačana ekspresija i spriječena redistribucija nepropusnih spojeva crijevne stijenke. Specifično, *Lactobacillus* svojom hidrofobnom staničnom površinom omogućuje nespecifično vezanje za crijevne stanice i na taj način potiče integritet crijevne barijere. Zaštitni učinci probiotika na rad crijeva potvrđeni su i u *in vivo* istraživanjima. (22)

Nekoliko je studija potvrdilo da probiotici osim stabilizacije crijevne barijere mogu smanjiti učestalost probavnih infekcija što je od posebne važnosti u pacijenata s KBB-om zbog povećanog rizika od infekcije *Clostridium difficile*. Postoje različiti mehanizmi kojima probiotici mogu smanjiti učestalost crijevnih infekcija. Prvo, zaklanjanjem mjesta vezanja na receptorimaprobioticisprječavaju vezanje i invaziju patogena kroz crijevnu barijeru omogućujući njihovo povećano uklanjanje iz GIT-a. Drugo, pokazalo se da neki sojevi probiotika proizvode antibakterijske spojeve koji se nazivaju antimikrobni peptidi.



Antimikrobni peptidi mogu djelovati kao kolonizacijski peptidi olakšavajući kompeticiju, kao peptidi ubijanja eliminirajući patogene ili kao signalni peptidi drugim bakterijama ili imunološkom sustavu. Na primjer, *Lactobacillus fermentum* potiče sintezu antimikrobnih peptida stimulirajući ekspresiju mRNA  $\beta$ -defenzina, *Lactobacillus acidophilus* utječe na ekspresiju gena virulencije enterohemoragične *Escherichiecoli* O157:H7, a *Lactobacillus salivarius* proizvodi *in vivo* bakteriocin dokazano značajan u zaštiti miševa od infekcije *Listeria monocytogenes*. (16,21,22)

Probiotici mogu djelovati direktno na sastav mikrobiote, ali i posredno, stimulirajući imunološki sustav domaćina. Naime, neki probiotički sojevi imaju sposobnost poticanja diferencijacije B stanica i povećanja proizvodnje sekretornog IgA. Polimeri IgA lijepe se za sloj sluzi koji prekriva crijevni epitel i veže patogene mikroorganizme, čime smanjuje njihov pristup epitelnim stanicama. Drugi probiotički sojevi stimuliraju urođeni imunološki sustav signaliziranjem dendritičnih stanica, koje zatim putuju do mezenteričnih limfnih čvorova gdje induciraju regulatorne T stanice i proizvodnju protuupalnih citokina kao što su interleukin-10 i transformirajući čimbenik rasta- $\beta$ . Pretpostavka je da profil citokina u serumu može predvidjeti utjecaj probiotičkih sojeva na ishod bolesti. (16)

Jedno od glavnih ograničenja probiotičke ili simbiotičke terapije je to što niti jedna studija još nije pokazala održivi opstanak probiotika u disbiotičkom debelom crijevu pacijenata s KBB-om. Korišteni su brojni *in vitro* sustavi kojima se ispitalo prijanjanje i preživljavanje probiotičkih pripravaka uz simulirane ljudske tekućine i izlučevine, međutim niti jedan model nije uzeo u obzir specifične promjene crijevnog mikrokoliša u uremijskom stanju (acidoza, reducirana crijevna pokretljivost itd.). Čak i ako se za većinu živih bakterija koje su u stanju proći kroz želudac i dvanaesnik i jamči probiotski učinak, njihova mikrokapsulacija u gastrozistentnim materijalom može značajno poboljšati njihovu učinkovitost kao što je i dokazano u istraživanjima na uremičnim štakorima i ljudima. Prisutnost komponenta probiotika

i simbiota u stolici glavni je pokazatelj učinkovitosti probiotika, a analiza aktivnosti enzima, kratkolančanih masnih kiselina, koncentracije endotoksina i pH, mogu poslužiti kao dodatni alat za procjenu aktivnosti probiotika. (16, 22)

Pri odabiru probiotika mora se uzeti u obzir prisutnost bakterija koje sadrže ureazu, jer one mogu povećati stvaranje amonijaka u crijevima, što može dodatno oštetiti uske spojeve epitela i povećati propusnost crijeva za prolaz endotoksina u sistemsku cirkulaciju. Kod bolesnika s teškom imunodeficijencijom, ne preporučuje se primjena probiotika. Unatoč visokoj sigurnosti i učinkovitosti, provedene studije nisu dovoljne za široku primjenu probiotika u kliničkoj praksi u bolesnika s bubrežnim bolestima. Potrebno je provesti dodatna klinička istraživanja na ljudima koja bi omogućila njihovu široku primjenu u kombinaciji s vlaknima bogatom prehranom i već ustaljenom odgovarajućom terapijom. (22, 23)

#### 3.1.1.3. Transplantacija fekalne mikrobiote

Transplantacija fekalne mikrobiote (FMT, od engl. *fecal microbiota transplantation*) je terapijska metoda kojom se transplantira funkcionalna mikrobiota zdravih donora u gastrointestinalni trakt bolesnika s patološkom mikrobiotom. Kao perspektivna metoda utemeljena na mikrobiomu, FMT se uglavnom koristi za liječenje crijevnih i metaboličkih bolesti. (24)

#### 3.1.1.4. Oralni adsorbensi

Uporaba oralnih adsorbensa potencijalno doprinosi smanjenju uremičkih toksina i cirkulirajućih intestinalnih endotoksina. AST-120, također poznat kao kremezin, oralno je primijenjen intestinalni adsorbens za koji se smatra da usporava napredovanje KBB i odgađa početak dijalize smanjenjem razine bubrežnih toksina ili njihovih prekursora u probavnom sustavu. Iako su mala randomizirana, kontrolirana istraživanja na životinjama i retrospektivna istraživanja pacijentima ukazale na mogući nefroprotektivni učinak AST-120, kasnije veliko randomizirano istraživanje na pacijentima s KBB-om to nije potvrdilo. S druge strane

retrospektivno ispitivanje dugoročnih učinaka AST-120 na bolesnike sa stadijem 3-5 KBB-a pokazalo je smanjenje rizika od razvoja ZSKBB, smrtnosti, neželjenih srčanih i vaskularnih događaja u usporedbi s onima koji nisu primali AST-120. Koristan učinak sevelamera, pripravka koji se koristi kao vezač fosfata u pacijenata s KBB-om, na IS i PCS opisan je u *in vitro* istraživanjima. Ispitivanja na miševima i u pacijenata s KBB-om pokazuju smanjuje razine endotoksina i sustavne upale u bolesnika na hemodijalizi, ali bez značajnog smanjenja razine IS-a i PCS-a. (16)

### 3.2. Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija (DN) je teška mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti (ŠB) koja povećava rizik od ZSKBB. Najčešća je mikrovaskularna komplikacija ŠB, koja se javlja u čak 40% osoba oboljelih od ŠB. Terapijski pristup ŠB uključuje promjenu životnih navika, kontrolu krvnog tlaka i hiperglikemije. DN je najčešći uzrok ZSKBB diljem svijeta. Opsežna istraživanja otkrile su povezanost crijevne mikrobiote i pokazatelja bubrežne funkcije u bolesnika sa ŠB: eGFR, serumskog kreatinina(sCR), omjera albumina-kreatinina u mokraći (UACR) i razine proteina u 24-satnom urinu. (15,25)

Promjene crijevne mikrobiote kod bolesnika sa ŠB opisane su većom relativnom zastupljenošću *Firmicutes* i nižom prisutnošću *Bacteroidetes* i *Proteobacteria*, te posljedično visokim omjerom *Bacteroidetes* i *Firmicutes*. (14)

U studiji Kikuchi i sur. 20 bolesnika s DN imalo je značajno više razine bakterija iz roda *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* i *Fusobacteria*, koje mogu proizvoditi lipopolisaharide (LPS), u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (Salgueroetal., 2019). Te su rezultate svojim istraživanjima potvrdili Tao i sur. (2019) te Cai i sur. (2022) u bolesnika s DN koji nisu ovisni o dijalizi. Osim toga, u usporedbi sa zdravim kontrolama, relativna brojnost *Ruminococcaceae*, *Butyricoccus* i *Lachnospiraceae*, koje proizvode SCFA, bio je smanjen u 31 bolesnika koji nisu ovisni o dijalizi. Shang i sur. (2022) su dodatno pokazali smanjenje u

obilju *Firmicutes* u 20 bolesnika s DN, a u studiji Chen i sur., 2021. koja je uključivala 60 pacijenata s DN-om nije bilo značajne razlike u relativnoj brojnosti *Actinobacteria* i *Firmicutes* između DN i zdrave kontrolne skupine. (15)

Glavno ograničenje njihove dijagnostičke primjene su nesukladnosti u različitim studijama zbog kojih smo u nemogućnosti izvesti zajednički zaključak o promjenama crijevne mikrobiote primjenjiv kod svih bolesnika. Svaka osoba ima sebi svojstven sastav mikrobiote, a različite bolesti dovode do različitih promjena. Unatoč manjku istraživanja provedenih na ljudima i nesukladnostima rezultata, buduća istraživanja crijevne mikrobiote u bolesnika sa ŠB mogla bi dovesti do toga da sastav crijevne mikrobiote bude potencijalni biomarker bubrežne funkcije u ovih bolesnika. (15, 25)

### 3.2.1. Liječenje

Trenutačno liječenje DN uključuje promjenu životnih navika, kontrolu krvnog tlaka, razine lipida i glukoze u krvi te razine albumina u urinu. Zbog složene patogeneze DN, još uvijek ne postoji standardizirana terapija, a ova bolest napreduje do ZSKBB mnogo brže od drugih bubrežnih bolesti. (14)

#### 3.2.1.1. Probiotici

U randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju sojino mlijeko obogaćeno sojem *Lactobacillus plantarum* A7 značajno je smanjilo albuminuriju, serumski kreatinin i povećalo eGFR u bolesnika s DN u usporedbi s konvencionalnim sojinim mlijekom, što dovodi do zaključka da probiotik *Lactobacillus plantarum* A7 može poboljšati bubrežnu funkciju pacijenata s DN-om. Dodatna istraživanja pokazala su da osim što smanjuje upalnu sintezu čimbenika oksidativnog stresa, probiotik *Lactobacillus plantarum* A7 može dodatno smanjiti hiperglikemiju i dislipidemiju. (14, 15)

Usprkos mogućnosti široke primjene probiotika u liječenju DN, još uvijek postoje ograničenja njihove široke primjene u kliničkoj primjeni. Nekoliko studija je pokazalo da primjena probiotika u bolesnika s DN-om može i povećati potencijalni rizik infekcije oportunističkim patogenima u imunodeficijentnih bolesnika. Izbor i doziranje probiotika ovisi o specifičnom mikrokolišu crijeva, a istraživanja na tu temu su rijetka. (15)

#### 3.2.1.2. Prebiotici

Eksperiment na životinjama pokazao je da prebiotik inulin s fruktanima povećava broj bakterija koje stvaraju acetati poboljšava bubrežnu funkciju te smanjuje glomerularno oštećenje i fibrozu bubrega. Ovi rezultati su u skladu s rezultatima na miševima sa ŠB na prehrani bogatom vlaknima. Dijetalna vlakna ne samo da obnavljaju mikrobiom, već i potiču rast bakterija koje proizvode SCFA, kao što su rodovi *Prevotella* i *Bifidobacterium*. Liječenje FOS-om smanjilo je endotoksemiju, poboljšalo toleranciju na glukozu i inzulinsku rezistenciju te inhibiralo upalu dijabetičkih miševa izazvanu prehranom s visokim udjelom masti. Suplementi prehrani FOS i XOS (od engl. Xylooligosaccharides) povećali su razinu *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, što je dovelo do bolje bubrežne funkcije, niže razine lipida i usporavanja bubrežnog oštećenja. (14, 15) U randomiziranom, dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju, kombinacija probiotika iz sojeva *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Streptococcus* i prebiotika FOS, GOS i inulin, ostvarila je pojačano renoprotektivno djelovanje smanjujući PCS u serumu i mijenjajući sastav mikrobioma crijeva. (15)

#### 3.2.1.3. Antibiotici

Antibiotici se također mogu koristiti u liječenju bolesti bubrega s ciljem mijenjanja crijevne mikrobiote. Primjena antibiotika širokog spektra je nakon 8 tjedana primjene eliminirala većinu štetnih mikroorganizama, smanjila razinu acetata u plazmi i smanjila aktivaciju intrarenalnog renin-angiotenzin sustava (RAS) i time smanjila bubrežnu ozljedu u štakora s DN. Međutim, zlouporaba i široka primjena antibiotika može isto tako dovesti i do oštećenja bubrežne funkcije

i invazije patogenih sojeva otpornih na antibiotike. Stoga su potrebna daljnja istraživanja koja bi razjasnila eventualnu korist i sigurnost njihove primjene u ove skupine bolesnika. (15)

#### 3.2.1.4. Transplantacija fekalne mikrobiote

Istraživanja FMT-a u DN relativno su oskudna, iako su tisuće pacijenata diljem svijeta primili FMT terapiju. U predkliničkim studijama na štakorima, rezultati su pokazali da postupak FMT-e značajno smanjuje razinu acetata u serumu, poboljšava razinu kolesterola u serumu i osjetljivost podocita na inzulin te smanjuje tubulointersticijsko i glomerularno oštećenje bubrega (Hu i sur., 2020.; Lu J. i sur., 2021). Polifenolni spoj resveratrol dodatno doprinosi obnavljanju crijevne mikrobiote pa je FMT u miševa tretiranih resveratrolom dovela do dodatne inhibicije upale i poboljšanja funkcije bubrega i crijeva (Cai i sur., 2020.). Iako FMT može poboljšati funkciju bubrega u DN djelujući na crijevno-bubrežnu os, primjena FMT-a u bolesnika s DN-om još je uvijek ograničena zbog rizika od okultnih infekcija. Kako bi se rizik infekcije sveo na minimum potrebno je odrediti jasne smjernice za odabir odgovarajućih donora fekalnih uzoraka. Za širu primjenu FMT osim jasnih smjernica za odabir donora potrebno je utjecati i na čimbenike koji mogu utjecati na uspješnost FMT, kao što su priprema uzorka, skladištenje, doza i dostava za uspostavu standardiziranog proces. Za određivanje jasnih smjernica, ali i prikupljanje podataka o sigurnosti i dugoročnim učincima FMT, potrebne su dodatne studije o sigurnosti i učinkovitosti. (14,15, 25)

#### 3.2.1.5. Prehrana

Promjena životnih navika, dijeta i vježbanje, također su potencijalne terapijske strategije DN-e. Eksperimenti na životinjama sugeriraju prednosti povremenog posta u raznim metaboličkim bolestima, što je djelomično povezano s poboljšanjem sastava crijevne mikrobiote. Dijete bogate nezasićenim masnim kiselinama i dijetalnim vlaknima imaju pozitivan učinak u metaboličkim endotoksemijama i sistemskim upalama, pa tako i u patogenezi DN. Vlakna usporavaju napredovanje DN promicanjem udjela bakterija koje

proizvode SCFA, kao što su *Prevotella* i *Bifidobakterija*, koje mogu spriječiti upalu i oksidativni stres. Kod štakora s DN-om, čaj od dudovog lišća znatno je ublažio hiperglikemiju i bubrežnu ozljedu obnavljanjem bakterija iz roda *Adlercreutzia*, *Anaerofustis*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Roseburia*, *Oscillospira*, *Phascolarcto bacterium*, *Coprobacillus*, *Sutterella* i RF39. (14,15)

Mnogi aktivni spojevi izolirani iz biljaka imaju potencijal promjene crijevne mikrobiote. U miševa primjena resveratrola tijekom 12 tjedana dovela je do povećane zastupljenosti bakterija (ili probiotska provjeri) iz roda *Bacteroides*, *Alistipes* i *Parabacteroides* uz značajno poboljšanje bubrežne funkcije, smanjenja glomerularnog oštećenja i upale. Kurkumin, glavna aktivna komponenta kurkume, također može značajno smanjiti albuminuriju i razinu LPS-a u plazmi bolesnika sa ŠB tip 2. Iako su ova istraživanja otkrila potencijalnu ulogu crijevne mikrobiote u liječenju DN biljnim preparatima, još uvijek postoji relativno malo istraživanja na ovu temu. Buduće studije trebale bi se usredotočiti na temeljne mehanizme djelovanja biljnih pripravaka. Razjašnjavanje uloge crijevne mikrobiote u liječenju DN biljnim pripravcima pružiti će nove strategije za dijagnozu i terapiju DN. (15)

#### 3.2.1.6. Tjelovježba

Tjelovježba također ima potencijalni pozitivan učinak na sastav i funkciju crijevne mikrobiote. U miševa sa ŠB tip 2 koji su bili na programu vježbanja u trajanju od šest tjedana došlo je do značajnog povećanja razine bakterija *Firmicutes* i smanjenja razine *Bacteroides/Prevotellaspp.* U još jednom sličnom istraživanju na laboratorijskim životinjama aerobna vježba u trajanju od 8 tjedana povećala je razinu bakterija iz roda *Bacteroides* i povećala razinu SCFA. Na temelju prikazanih rezultata vježbanje bi moglo postati potencijalna terapijska strategija za DN-u djelujući na crijevno-bubrežnu os. Nažalost, za sada nema izravnih dokaza da vježbanje može poboljšati bubrežnu funkciju u DN modificiranjem crijevne mikrobiote. (15)

### 3.3. Lupusni nefritis

Lupusni nefritis(LN) je glomerulonefritis posredovan imunokompleksima koji se javlja kao ozbiljna posljedica sistemskog eritemskog lupusa (SLE). LN se razvija kod 50% osoba oboljelih od SLE-a, a kod 30 % pacijenata s LN-om dolazi do ZSKBB-a. LN podjednako pogađa oba spola. Muškarci i djeca imaju težu kliničku sliku, a kod bolesnika crne rase i latinoameričke nacionalnosti osim teže kliničke slike dolazi i do ranijeg nastupa bolesti. Bolesnici s LN-om imaju standardiziran omjer smrtnosti 6 u usporedbi s bolesnicima sa SLE, ali bez razvijenog nefritisa čiji omjer smrtnosti iznosi 2,4. Omjer ranije smrtnosti se dodatno povećava na vrijednost 14 kod većeg stupnja KBB-a, a kod ZSKBB na vrijednost 63. Međutim, ako se liječenjem postigne remisija LN 10-godišnje preživljenje se udvostručuje na 95%. (9)

Patogeneza LN nije u potpunosti objašnjena, ali se disregulacija B staničnih limfocita smatra ključnim čimbenikom koji dovodi do sinteze autoimunskih protutijela. Što dovodi do disregulacije B staničnih limfocita još se ne zna, ali smatra se da utječu i genetički i okolišni čimbenici, a nova istraživanja nastanak LN povezuju i sa smanjenom raznolikošću crijevne mikrobiote. Najveći dio fiziološke crijevne mikrobiote čine sojevi *Bacteroidetes* i *Firmicutes*. *Firmicutes* doprinosi apsorpciji masnih kiselina i ugljikohidrata, a *Bacteroidetes* apsorpciji polisaharida. Svaka promjena crijevne mikrobiote izražava se u obliku promjene omjera *Firmicutes* i *Bacteroidetes* (omjer F/B). U SLE dolazi do smanjenog omjera F/B posljedično smanjenju soja *Firmicutes* i/ili porastu soja *Bacteroidetes*. Uz promijenjen omjer F/B u osoba sa SLE dolazi i do povišene razine triptofana i SCFA u crijevima. (26,27)

Brojna su istraživanja promatrala učinak prehrane na crijevnu mikrobiotu u LN-u. Rezultati su pokazali da prehrana s malo vlakana potiče imunološku disregulaciju i taloženje imunoloških kompleksa u glomerulima dok su nasuprot tome, simptomi lupusa bili značajno manji kod miševa koji su hranjeni prehranom bogatom vlaknima. Poveznica između prehrane bogate vlaknima i imunomodulatornog učinka kod miševa mogli bi sugerirati sličnu mogućnost i u



ljudi. Osim kao uzročni čimbenik, prehrana se ispitivala i kao mogući terapijski čimbenik u miševa sklonih razvoju LN. Miševi skloni razvoju LN-a tretirali su se butiratom što je za ishod imalo usporavanje i ublažavanje oštećenja bubrega povećanjem F/B omjera i mikrobne raznolikosti. Stoga se butirat kao produkt mikroorganizama pokazao značajnom komponentom imunološke regulacije između prehrane i crijevne mikrobiote. (26)

Promijenjen omjer sojeva crijevne mikrobiote osim na sintezu različitih metabolita ima utjecaj i na funkciju intestinalne stijenke. Povećanjem gram negativnih bakterija povećava se količina lipopolisaharida (LPS) koji ometa funkciju nepropusnih spojeva, okludinskih i kladinskih molekula. Dolazi do povećane propusnosti intestinalne barijere i migracije različitih patogenih bakterija, virusa i antigena do krvi i unutrašnjih organa. Različiti antigeni iz crijevnog lumena u krvotoku stimuliraju sintezu antitijela koja mogu dovesti do nastanka molekularne mimikrije. Najčešće se tu radi o ribonukleoproteinu koji inducira sintezu anti-Ro60 protutijela. Pojačana ekspresija anti-Ro60 protutijela dovodi do taloženja imuno kompleksa u bubregu i doprinosi nastanku lopusnog nefritisa. U bolesnika srednje i starije dobi uz anti-Ro60 dolazi i do sinteze anti-HU1 protutijela. Anti-HU1 protutijela su protutijela stimulirana proteinom DNABII prisutnog u biofilmu *S. aureusa*. Anti-HU1 križno reagira sa vlastitim antigenom P4HB na bubrežnim stanicama i tako dodatno doprinosi nastanku upale bubrežnog tkiva u SLE. Uz različite mikroorganizme i antigene dolazi i do propuštanja anti-RG autoprotutijela kroz crijevnu barijeru. RG-autoprotutijela reagiraju na RG antigen pronađen u većoj količini kod SLE pacijenata koji su razvili lopusni nefritis te dodatno doprinosi agregaciji imunokompleksa u glomerulima. (26)

Aktivacija LPS-a dovodi do povećane propusnosti ne samo crijevne barijere već i povećane propusnosti glomerularnog endotela. Aktivacija LPS-a povećava proizvodnju anti-DNA autoprotutijela, interleukina-6, interleukina-12, TNF-a i interferona te TLR2 (od engl. *Toll-like receptor*) na glomerularnim endotelnim stanicama, a povećana aktivacija TLR2 dovodi do

povećane propusnosti glomerularne barijere što će u konačnici rezultirati pojačanim izlučivanjem albumina. Imunomodulatorno gledajući LPS stimulira nuklearni čimbenik kB koji je potreban za promjenu proupalnog citokinskog miljea i tako može doprinijeti nastanku tubulo intersticijske ozljede bubrega. (26)

Na simbiozu crijevne mikrobiote utječe i IgA. Različiti crijevni mikroorganizmi preko aktivacije dendritičkih stanica stimuliraju B stanične limfocite na sintezu IgA koji djeluju kao neutralizatori bakterija i toksina blokirajući njihovo prianjanje i prolazak crijevne sluznice. Proizvodnja IgA izravno je proporcionalna T regulatornim limfocitima (Tregs). Kad su Tregs-ovi poremećeni, proizvodnja IgA bit će inhibirana, što dodatno doprinosi patogenezi lupusa i lupusnog nefritisa. (26)

### 3.3.1. Liječenje

Glavna terapija LN je glukokortikoidna terapija i terapija nesteroidnim antireumaticima (NSAR). Međutim, samo 60 % do 70 % bolesnika s LN-om postigne potpuno ili djelomično izlječenje. Na mikrobiotu kao na jednu od brojnih komponenta patogeneze lupusnog nefritisa može se djelovati prehranom, probioticima, fekalnom transplantacijom i tuftsinfosforilkolinom.(26)

#### 3.3.1.1. Prehrana bogata butiratom

Prehrana bogata butiratom igra važnu ulogu u regulaciji antitijela održavanjem crijevne mikrobiote i balansiranjem Treg. Proizvodnja SCFA može se povećati na način da se poveća uzimanje hrane bogate vlaknima. Istraživanja u kojima se ispitivao utjecaj prehrane bogate vlaknima na progresiju LN pokazale se povećanje Treg stanica i smanjenu progresiju bolesti. Štoviše, dokazano je i povećanje razine SCFA, smanjenje proupalnih citokina i povećanje omjera *Firmicutes/Bacteroidetes*. (26)

### 3.3.1.2. Probiotici

Osim mijenjajući supstrate fermentacije, na mikrobiotu se može djelovati i direktno unosom povoljnih mikroorganizama. Probiotici kao što su *Lactobacillus fermentum* CECT5716(LC40), *Bifidobacterium longum* NK219, *Lactococcus lactis* NK209 i *Lactobacillus rhamnosus* NK210 osim što pojačavaju ekspresiju nepropusnih spojeva, potiskuju proizvodnju LPS-a iz crijevnih bakterija, a kolonizacija *Lactobacillus* i *L. reuteri* dodatno potiču čišćenje LPS-a stimulirajući intestinalnu alkalnu fosfatazu (IAP). IAP inhibira aktivaciju transkripcijskog čimbenika  $\kappa$ B sprječavanjem vezanja LPS-a na TLR 4. Kod miševa tretiranih sojem LC40 postiže se optimalan omjer Th17/Treg stanica i inhibira se nakupljanje proupalnih citokina, IFN- $\alpha$  se smanjuje aktivacija B stanica. Pozitivno djelovanje LC40 na bubrežnu funkciju sugerira da se probiotik LC40 može koristiti kao dodatak liječenju LN. (26)

### 3.3.1.3. Transplantacija fekalne mikrobiote

Transplantacija fekalne mikrobiote (FMT, od engl. *Fecal Microbiota Transplantation*) u miševa pokazala je dugotrajni učinak u suzbijanju progresije bolesti, a kratkoročno liječenje FMT-om prije nastupa bolesti bolju glukokortikoidnu učinkovitost. Međutim, dugoročna učinkovitost liječenja FMT-om kod pacijenata s lupusom još nije dokazana jer učinkovitost FMT-a ovisi o brojnim čimbenicima, a na nju može utjecati i prilagodba mikroorganizama na novi okoliš. Primjer je *E. gallinarum* koji je u eksperimentu *in vivo* evoluirao u prilagođenu varijantu s većom sposobnošću translokacije. (26, 27)

### 3.3.1.4. Tuftsin-fosforilkolin

Tuftsin-fosforilkolin (TPC, od engl. tuftsin-phosphorylcholine) se koristi u liječenju parazita, helminta i u modulaciji imunološkog sustava. Istraživanjima se dokazalo da njegova primjena može modulirati mikrobiom crijeva, inhibirati sintezu proupalnih citokina te poticati sintezu IL-1, IL-6 i IL-10 ključnih protuupalnim procesima. Kod miševa s aktivnim LN tretiranih TPC-om primijećeno je značajno smanjenje razine proteinurije. Nakon 26 tjedana vidljive su i

promjene crijevne mikrobiote gdje dominantno dolazi do povećanja protektivnih mikroba kao što su *Adlercreutzia* i *Bifidobacterium*-a. *Bifidobacterium* doprinosi boljem metabolizmu butirata stoga TPC uz direktni imunomodulatorni učinak pojačava zaštitni učinak butirata na sluznicu crijeva i tako postiže bolje rezultate od primjene samo butirata. (26,27)

#### 3.4. IgA nefropatija

IgA nefropatija (IgAN) je najčešća primarna glomerulopatija karakterizirana taloženjem IgA antitijela u mezangiju bubrega. Patogeneza nije u potpunosti objašnjena, ali vjeruje se da različiti antigeni stimuliraju sintezu slabo glikoziliranih IgA protutijela u osjetljivih domaćina, što rezultira taloženjem imunoloških kompleksa u mezangiju glomerula izazivajući upalu i oštećenje tkiva. (29)

Limfoidno tkivo povezano sa crijevima (GALT od engl. *Gut Associated Lymphoid Tissue*) sastavni je dio limfoidnog tkiva povezanog sa sluznicom (MALT od engl. *Mucose Associated Lymphoid Tissue*) čija je glavna funkcija imunološka obrana od invazije mikroorganizama u crijevima. Funkcionalna važnost GALT-a u obrani organizma oslanja se na veliku populaciju plazma stanica koje proizvode antitijela, a čiji broj premašuje broj plazma stanica u slezeni, limfnim čvorovima i koštanoj srži zajedno. GALT čini oko 70% imunološkog sustava po težini, a smanjena aktivnost GALT-a može značajno utjecati na snagu imunološkog sustava u cjelini. (30)

Mukozni IgA se uglavnom proizvodi u mezenteriju limfnih čvorova, Peyerovim pločama i izoliranim limfoidnim folikulima. Sekretorni IgA igra ključnu ulogu u kontroli upale sluznice povezujući se sa specifičnim crijevnim mikroorganizmima.

IgA proizvodnja može biti ovisna o T-stanicama, ali i modulirana T-staničnim neovisnim mehanizmi kada epitelne stanice, stromalne stanice i dendritične stanice izlučuju citokine APRIL, BAFF, interleukin-6, interleukin-10 i druge. Neovisno o tome radi li se o T stanicama

ili citokinima epitelnih stanica i jedni i drugi stimuliraju sazrijevanje B staničnih limfocita u plazma stanice koje stvaraju IgA. Rekurentne ili kronične bakterijske infekcije smatraju se patogenetskim okidačima u IgAN jer potencijalno mogu stimulirati imunološki odgovor sluznice. Međutim čak i bez egzogene invazije, komezalna bakterijska disbioza i prekomjerni rast štetnih bakterija u crijevima mogu potaknuti prekomjernu sintezu IgA stimulirajući T stanice ili epitelne stanice i pojavu ili pogoršanje IgAN-a. Istraživanja su potvrdila jasne razlike sastava crijevnog mikrobioma i prisutnih metabolita kod pacijenata s IgAN i zdravih kontrola. Smatra se da je promjena bakterijske bioraznolikost uvjetovana genetski, razinom i raznolikosti urođenih IgA prisutnih pri rođenju, ali i kasnijim utjecajem okolišnih čimbenika. Osim toga studija Qina i sur. pokazala je moguću povezanost LPS-a i hipogalaktozilacije IgA. Bakterijski LPS je u kultiviranim perifernim B limfocitima bolesnika s IgAN-om kao i kod zdravih kontrola, aktivirao TLR4 izazivajući metilaciju šaperona. Šaperon Cosmc regulira aktivnost galaktoziltransferaze, smanjujući njezinu aktivnost, a time i galaktozilaciju IgA1. Dodatna potencijalna veza između crijevne disbioze i patogeneze IgAN-a stoga bi mogla biti inhibicija glikozilacije IgA1 u kombinaciji s lokalnim i sustavnim upalnim odgovorom potaknutim LPS-om. Disbioza crijeva je često povezana i s prekidom funkcionalne crijevne barijere pa se postavlja pitanje posreduje li crijevna disbioza u IgAN propuštanjem većeg broja IgA protutijela u sistemsku cirkulaciju. (30-34)

#### 3.4.1. Liječenje

Terapijske mjere koje djeluju u IgAN na razini mikrobiote obuhvaćaju antibiotike, probiotike i FMT kao biljne pripravka. Rezultati istraživanja su pokazali značajno smanjenje hematurije i proteinurije u pojedinih bolesnika s IgAN-om.

##### 3.4.1.1. Antibiotici i farmakološke aktivne tvari

Istraživanja na miševima su pokazala da se primjenom antibiotika širokog spektra smanjila razina kompleksa IgA1-IgG i razina proteinurije, te se spriječilo daljnje mezangijsko taloženje

IgA1 kao i glomerularna upala, a bez utjecaja na razine IgA u serumu. To sugerira da je nefrogeni IgA1 reguliran crijevnom mikrobiotom. Rifaksimim je oralni antibiotik koji se ne apsorbira i koji potiče pozitivnu regulaciju crijevnog mikrobioma i olakšava rast bakterija korisnih za domaćina smanjuje omjer albumina i kreatinina u mokraći, serumsku razinu IgA i glomerularno taloženje IgA. Studija Pan ZY i suradnika pokazala je da kratkoročna stimulacija visokim dozama hidroksiklorokina značajno mijenja strukturu, bogatstvo i raznolikost crijevnog mikrobioma u miševa, povećavajući relativnu brojnost roda *Bacteroides* i smanjenje relativne zastupljenosti roda *Firmicutes*. (35)

Preliminarne studije su pokazale pozitivan učinak biljnih pripravaka na crijevnu disbiozu. Artemizinin (ART), ekstrakt biljke *Artemisiaapiacea* (Artemizija) koji se koristi kao glavni aktivni sastojak za liječenje malarije u kineskoj medicini pozitivan učinak ostvaruje imunomodulatornim, antitumorskim i protuupalnim djelovanjem. Također može ublažiti prisutan edem, disuriju i oliguriju. Rezultati Baijeve studije na štakorima s IgAN pokazali su da ART u kombinaciji s hidroksiklorokin ostvaruje sinergistički učinak i jače pozitivno djelovanje na bubrežnu funkciju od pojedinačnih pripravaka. (35)

#### 3.4.1.2. Probiotici i prebiotici

Proveden je velik broj studija za dodavanje probiotika ili prebiotika u prehranu za regulaciju sastava crijevne mikrobiote i imunološkog odgovora pacijenata s LN. Rezultati analize sekvencioniranja crijevnog mikrobioma sljedeće generacije nakon primjene probiotika *Lactobacillus casei* ATCC393 pokazali su uspješnu promjenu sastava crijevne mikrobiote te dokazali da *Lactobacillus casei* ATCC393 može djelovati kao potencijalni soj za regulaciju crijevne homeostaze. Osim pozitivnog utjecaja na crijevnu mikrobiotu, *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* proizvode mliječnu i octenu kiselinu koje posljedično dovode do smanjene proizvodnje IgA protutijela i usporavanja progresije bolesti.(34)

#### 3.4.1.3. Transplantacija fekalnog mikrobioma.

Nakon FMT u bolesnika s IgAN-om zabilježeno je učinkovito smanjenje kliničkih simptoma, dvostruko niža 24-satna proteinurija, povećana vrijednost serumskog albumina i stabilizirana bubrežna funkcija. FMT mijenja crijevnu mikrobiotu pacijenata s IgAN-om, rod *Proteobacteria* se smanjuje, a rod *Prevotella* raste nakon FMT. (35)

#### 3.5. Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda bubrega

Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda (IRO) odnosi se na fenomen kada ponovna reperfuzija tkiva ili organa nakon perioda ishemije ne obnavlja funkciju već dovodi do pogoršanja funkcije tkiva i organa. Zbog svoje posebne strukture i funkcije, bubreg je izuzetno osjetljiv na ishemiju. IRO bubrežnog tkiva je neizbježan događaj prilikom transplantacije bubrega koji može dovesti do odgođene uspostave funkcije bubrežnog presatka, primarnog oštećenja funkcije ili akutnog odbacivanja bubrežnog presatka. Upravo je zato IRO važan čimbenik koji utječe na ranu uspostavu bubrežne funkcije i dugoročno preživljavanje bubrežnog presatka.

Posljednjih godina, sa postupnim produbljivanjem znanja o crijevnoj mikrobioti, istraživanje crijevne mikrobiote u IRO postalo je također žarište interesa. Studije su pokazale da postoje značajne razlike u sastavu crijevne mikrobiote prije i poslije IRO bubrega, a ta je razlika usko povezana s pojavom i razvojem bubrežnog oštećenja u IRO i utječe na prognozu oporavka bubrega. Nakon IRO bubrežnog tkiva povećava se razina bakterija iz roda *Enterobacteriaceae*, dok se razina bakterija iz roda *Lactobacillus* i *Ruminococcus* smanjila. Navedene promjene sastava crijevne mikrobiote mogu se koristiti kao markeri IRO bubrega, a povezani su sa smanjenim razinama SCFA, upalom crijeva i povećanom propusnošću crijevne barijere. Osim toga, toksini nastali nereguliranim rastom crijevnih mikroorganizama ulaze u sistemsku cirkulaciju, što dodatno pogoršava oštećenje bubrega u IRO. Utvrđeno je da IRO bubrežnog tkiva rezultira povećanjem razine 32 acilkarnitina u serumu, a smanjenjem razine tri aminokiseline: tirozina, triptofana i prolina. Snižena razina cirkulirajućeg D-serina, čija je

funkcija da inhibira hipoksiju i potiče proliferaciju bubrežnih tubula u IRO, bila je značajno povezana sa sporijom uspostavom bubrežne funkcije.(36)

### 3.5.1. Liječenje

Disregulacija crijevne mikrobiote, upala i povećana propusnost crijevne sluznice posljedice su IRO, ali i važni čimbenici u određivanju težine IRO ozljede bubrega (Yang i sur., 2020.). Stoga se mijenjanjem crijevnemikrobiote može pružiti nova terapijska strategiju u ABO uzrokovanom IRO. (36)

#### 3.5.1.1. Antibiotici

Učinak primjene antibiotika upromjenisastava crijevne mikrobioteu IRO još je uvijek nejasan. DibaEmal i sur. otkrili su da smanjenje raznolikosti mikrobiote značajno smanjuje tubuloinersticijsko oštećenje bubrega i udaljenih organa. S druge strane, liječenje antibioticima uzrokovalo je teške ozljede tubula zbog povećane osjetljivosti bubrega na IRO. (Osada i sur., 2021.). Čini se da bi inhibicija upalnog odgovora, djelovanjem na crijevni mikrobiom mogla biti obećavajući terapijski pristup za liječenje IRO bubrega, međutim fekalna transplantacijom prekida se protektivni učinak antibiotika na IRO. (36)

#### 3.5.1.2. Probiotici

Probiotik roda *Lactobacillus casei Zhang* povećao je serumske razine kratkolančanih masnih kiselina i nikotinamida i time smanjio upalu bubrega i oštećenje bubrežnih tubula. Ovi rezultati sugeriraju daje oralna primjena *Lactobacillus casei Zhang* potencijalna terapija za ublažavanje oštećenja bubrega i usporavanje napredovanja oštećene bubrežne funkcije. Primjena probiotika iz roda *Bifidobacterium bifidum* BGN4 značajno je povećala raznolikost crijevne mikrobiote, smanjila propusnost epitelnih stanica debelog crijeva, apoptozu i infiltraciju neutrofila i proupalnih makrofaga. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 smanjuje bubrežnu IRO i poboljšava rad crijeva smanjenjem oksidativnog stresa i upalnog odgovora. (36)



### 3.5.1.3. Kratkolančane masne kiseline

Nedavno je zabilježeno da je primjena tri glavne SCFA moduliranjem upalnih procesa poboljšalo bubrežnu funkciju u IRO bubrega.. Osim toga, SCFA potiču biosintezu mitohondrija i smanjuju učinak hipoksije na epitelne stanice bubrega. Miševi tretirani s acetogenim bakterijama imali su bolji oporavak bubrežne funkcije nakon IRO, a liječenje butiratom značajno je poboljšalo funkciju i strukturu bubrega te smanjilo razinu kreatinina u serumu. Primjenu SCFA potkrjepljuje spontani porast SCFA s oporavkom bubrežne funkcije i njihova negativna korelacija s razinom kreatinina u serumu nakon IRO prilikom transplantacije bubrega.

### 3.6. Septičko akutno bubrežno oštećenje

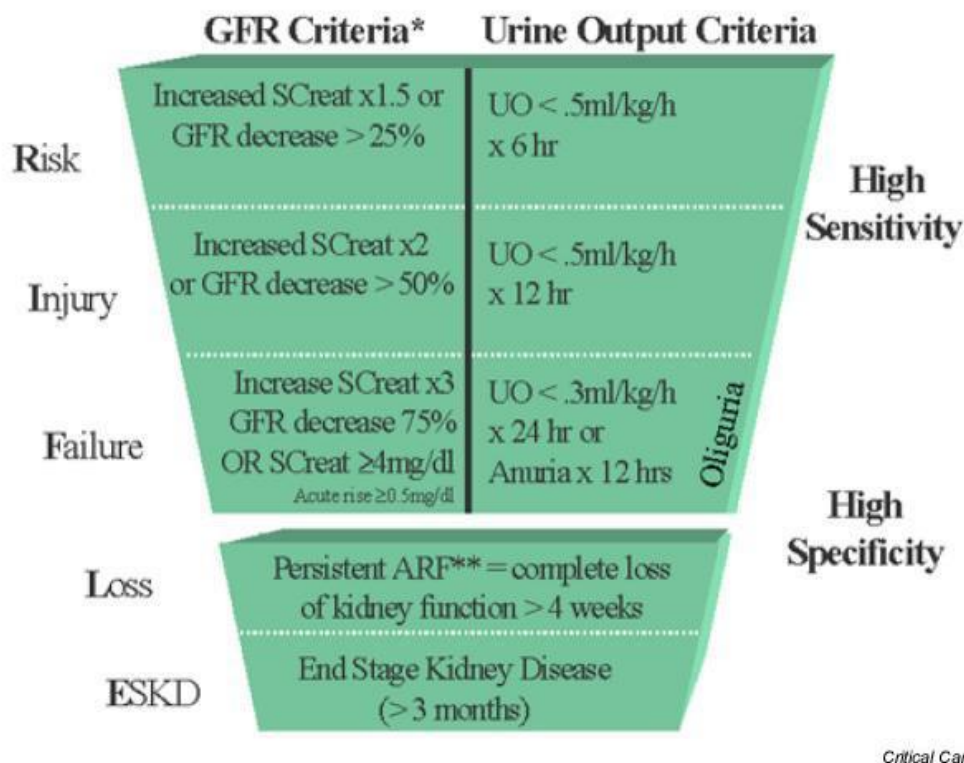
Akutno bubrežno oštećenje (ABO) se definira kao naglo smanjenje funkcije bubrega, koje obuhvaća i ozljedu (strukturno oštećenje) i oštećenje (gubitak funkcije).(37)

Prema KDIGO (od engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) kriterijima ABO se definira povećanjem kreatinina u serumu za najmanje 0,3 mg/dl u 48 h (ili za najmanje 1,5 puta više od uobičajene vrijednosti koja je poznata ili se pretpostavlja u prethodnih 7 dana) ili smanjenje volumena urina ispod 0,5 ml/kg/h tijekom 6 sati. ABO se na temelju težine oštećenja klasificira u tri stupnja, od kojih posljednji često zahtijeva nadomještanje bubrežne funkcije (NBF).(38)

RIFLE kriteriji temelje se na sCR i volumenu izmokrenog urina (UO, od engl. *urineoutput*), a uzima u obzir tri klase ozbiljnosti ABO (rizik, ozljeda i pad funkcije), prema varijacijama u sCR i/ili UO, i dvije klase ishoda (gubitak funkcije bubrega i završni stadij bolesti bubrega). Pacijenta treba klasificirati s pomoću oba kriterija (sCr i/ili UO), a ukoliko se stupanj oštećenja različit po sCR i po UO, onda se najlošiji kriterij (sCr) treba koristiti za klasifikaciju težine ABO. Na primjer, ako je pacijent bio u klasi rizika prema UO, ali u klasi ozljede prema varijaciji

sCR, tada bi se trebali koristiti kriteriji sCR za klasifikaciju ozbiljnosti ABO u ovog pacijenta.

(39)



Slika 2. RIFLE kriteriji težine ABO. GFR – brzina glomerularne filtracije (*od engl. glomerular filtration rate*), UO – volumen izmokrenog urina (*od engl. urine output*), SCreat – razina kreatinina u serumu (*od engl. serum creatinine*), ARF – akutna bubrežna ozljeda (*od engl. acute renal failure*), ESKD – završni stadij kronične bubrežne bolesti (*od engl. End Stage Kidney Disease*).

Sepsa je po život opasna disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju, pri čemu disfunkcija organa znači minimalno 2 boda u SOFA scoru (ljestvica za procjenu zatajenja organa povezanog sa sepsom, *od engl. Sequential Organ Failure Assessment*), a infekcija je dokazana klinički i/ili mikrobiološki. Septički šok je teži stadij sepse kada bolesnik hemodinamski ne reagira na nadoknadu tekućine i postoji potreba za primjenu vazopresora za održavanje srednjeg arterijskog tlaka iznad 65 mmHg, središnjeg venskog tlaka između 8 i 12 mmHg i laktat ispod 2 mmol. Upala crijevne sluznice uz prisutnu hipoperfuziju

dovodi do oštećenja crijevne barijere, translokacije bakterija i toksina u sistemsku cirkulaciju i konačno do pojačanog sistemskog upalnog odgovora, multisistemskog zatajivanja organa (MSOF) i smrti. (40)

ABO povezana sa sepsom (S-ABO) se definira pojavom ABO unutar 7 dana od početka sepse. Najčešće se javlja kod kritično bolesnih pacijenata i snažno je povezana s nepovoljnim ishodom, uključujući povećani rizik od razvoja KBB, kardiovaskularnih događaja i smrti. Incidencija ABO-u kritično bolesnih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) može doseći čak 67 % s intrahospitalnim mortalitetom u rasponu od 21 % do 70 %. Patofiziologija S-ABO nije u potpunosti razjašnjena, iako su mikrocirkulacijska oštećenja, reprogramiranje staničnog metabolizma i neregulirani upalni odgovori dokazani u predkliničkim studijama. Poboljšanje ishoda kod S-ABO izazovno je, budući da pacijenti mogu imati klinički ili subklinički ABO. Čimbenici rizika za razvoj ABO, osobito kod kritično bolesnih pacijenata sa sepsom su, koronarna arterijska bolest, kronična bolest jetre, KBB i primjena nefrotoksičnih i vazopresornih lijekova. Rana identifikacija pacijenata kod kojih postoji rizik za nastanak ABO ili kod kojih postoji rizik od napredovanja do potrebe za trajnim NBF ključna je za pravodobno započinjanje odgovarajućih potpornih mjera i ograničavanje daljnjeg bubrežnog oštećenja. Trenutno ne postoji specifična terapija za S-ABO, a cilj liječenja je održavanje srednjeg arterijskog tlaka iznad 65 mmHg, osiguravanje dovoljne nadoknade tekućine i uporaba vazopresora, uz primjenu antibiotika. (41)

Patogenetski ABO ne treba shvatiti kao privremeni i ograničeni događaj, već naprotiv, kao prvi korak do brojnih zdravstvenih problema kao što su povećani kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, progresija već postojeće KBB i povećani rizik od razvoja ZSKBB. Venkatachalam i Murugan pokazali su da ABO 13 puta povećava rizik od nastanka KBB, a KBB povećava 7 do 10 puta rizik za nastanak ABO. Predloženi mehanizmi patogeneze su vaskularna ozljeda, glomerularna hiperfiltracija i intersticijska fibroza. (41)

Provedena istraživanja pokazuju da postoji važna uloga crijevnog mikrobioma u S- ABO. Naime disbioza pogoršava ABO, a ABO pogoršava disbiozu dovodeći do bakterijske translokacije i smanjene razine SCFA. Disbioza kod ABO dovodi do povećanja bakterija roda *Escherichie* i *Enterobactera*, a smanjenja bakterija iz roda *Lactobacillus*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium* i *Lachnospiraceae*, i do još većeg smanjenja SCFA u crijevima. Bakterije s ureazom pojačano razgrađuju ureju na amonijak i amonijev hidroksid koji povećavaju propusnost nepropusnih spojeva. Osim toga, raste broj neutrofila i makrofaga u debelom crijevu, s polarizacijom makrofaga na M1 proupalni podtip, što dovodi do upale crijeva i dodatne propusnosti sluznice debelog crijeva, a time i olakšane translokacije bakterija u cirkulaciju i pojačanog sustavnog imunološkog odgovora. S druge strane, tijekom faze oporavka dolazi do povećanja broj laktobacila i butirata te smanjenja broja neutrofila, uz održavanje razine makrofaga.. (41)

### 3.6.1. Liječenje

Na temelju navedenog pokušalo se utjecati na razvoj ABO djelovanjem na crijevnu disbiozu. Primjena antibiotika širokog spektra ili selektivna probavna dekontaminacija s neapsorpcijskim antibioticima ili antisepticima imala je pozitivan učinak na crijeva i bubrege. Naime, došlo je do smanjenja upale debelog crijeva i obnavljanja funkcije crijevne barijere. U bubregu se tubularna ozljeda smanjila, a bubrežna funkcija se poboljšala. Razina Th17 i Th1 limfocita također se smanjila, a zanimljivo je da su se makrofagi počeli polarizirati na M2 protuupalni podtip, što je dodatno potaklo oporavak tkiva u crijevima i bubrezima. Navedeni učinci najvjerojatnije su posljedica modulacije, a ne eliminacije mikrobioma. (41)

Studijama se uz učinak antibiotika, ispitivao i učinak pre- i probiotika te SCFA na crijevnu disbiozu. Primjena probiotika soja *Lactobacillus spp.* ili *Bifidobacterium spp.* u sepsi smanjila je smrtnost, a primjena SCFA, posebno acetata doprinijela je poboljšanju bubrežne funkcije. Dugoročna primjena acetata može imati štetne ishode, u literaturi se opisuje povećani rizik od

ureteritisa i hidronefroza posredovane T-stanicama. U kliničkoj praksi, primjena prebiotika, probiotika i SCFA u bolesnika s S-ABO dovela je do povećanog ukupnog preživljenja i bolje bubrežne funkcije. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja za razvoj smjernica i usporedbu različitih probiotika. (41)

#### 4. Rasprava

U ljudskom tijelu postoji otprilike  $3,8 \times 10^{13}$  mikroorganizama, gotovo u omjeru jedan naprema jedan u odnosu na ljudske stanice. Posebno su važni crijevni mikroorganizmi koji putem crijevno-bubrežne osi utječu na bubrežnu funkciju.(30)

Temeljno liječenje KBB-a u ranoj fazi je kontrola krvnog tlaka i razine glukoze u krvi, uz smanjeni unos proteina i soli kako bi se spriječilo akutno oštećenje bubrega. S izuzetkom dijalize i transplantacije bubrega, trenutno nije dostupna učinkovita strategija za liječenje ili prevenciju KBB. Reguliranje crijevne mikrobiote može sniziti krvni tlak, usporiti napredovanje bubrežne bolesti i spriječiti komplikacije kod bolesnika s KBB-om. Povećanje unosa vlakana, racionalna uporaba antibiotika te terapijska uporaba probiotika, prebiotika i simbiotika mogu obnoviti sastav crijevne flore i tako smanjiti nakupljanje uremičnih toksina u krvi. (16,42)

Dijabetička nefropatija je teška mikrovaskularna komplikacija dijabetesa koja povećava rizik od nastanka zatajenja bubrega. Najčešća je komplikacija dijabetesa, koja se javlja u čak 40 % osoba oboljelih od ŠB. Terapijski pristup ŠB uključuje promjenu životnih navika, kontrolu krvnog tlaka i hiperglikemije. Zbog nedostatka održivog liječenja, dolazi do razvoja DN. Kliničke studije su pokazale da tradicionalni tretmani koji kontroliraju razinu glukoze i inhibiraju RAS i upalu ne mogu u potpunosti spriječiti napredovanje bubrežne bolesti. Moduliranjem crijevne mikrobiote dolazi do bolje kontrole glikemije i povoljnijeg ishoda kod osoba s dijabetesom. Studije su pokazale učinak probiotika i sinbiotika na povećanje raznolikosti sastava crijevne mikrobiote i smanjenju biomarkera upale i oksidativnog stresa što bi moglo doprinijeti poboljšanju funkcije bubrega u DN. (14,15,25)

Lupusni nefritis je glomerulonefritis posredovan imunokompleksima koji se javlja kao ozbiljna posljedica SLE. LN se razvija kod 50% osoba oboljelih od SLE-a, a kod 30 % pacijenata s LN-om dolazi do kroničnog bubrežnog zatajenja. Sadašnje liječenje LN-a uključuje primjenu visokih doza kortikosteroida širokog spektra imunosupresiva. Proučavanje interakcije između

crijevne mikroflore i LN daje nove mogućnosti liječenja LN. Zbog malog broja provedenih istraživanja učinaka gore navedenih tretmanu bolesnika sa SLE i LN, potrebna su daljnja istraživanja za potvrdu njihove učinkovitost u kliničkoj primjeni. (9, 26, 27)

IgA nefropatija je najčešća primarna glomerulopatija karakterizirana taloženjem IgA antitijela u mezangiju bubrega. Studije su izvijestile o povezanosti disbioze crijeva s prekomjernom proizvodnjom IgA. Prevencija i liječenje IgA nefropatije djelujući na perspektiva crijevnih mikroba, uključujući antibiotike, probiotike i fekalnu transplantaciju s ciljem kontrole sastava i metabolizma crijevne mikrobiote. (29,35)

Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda odnosi se na fenomen kada ponovna reperfuzija tkiva ili organa nakon perioda ishemije ne obnavlja funkciju već dovodi do pogoršanja funkcije tkiva i organa. Primjena antibiotika smanjuje crijevni mikrobiom i može temeljno zaštititi od IRO bubrega smanjenjem sazrijevanja monocita koštane srži i rezidentnih makrofaga bubrega, što sugerira da crijevni mikrobiom, ima važnu ulogu u progresiji IRO u ABO. Liječenje SCFA može poboljšati bubrežnu disfunkciju kod miševa s IRI smanjujući upalu, stanični oksidativni stres i infiltraciju imunoloških stanica. (36)

Akutno oštećenje bubrega povezano sa sepsom (S-ABO) se definira pojavom ABO unutar 7 dana od početka sepse. Najčešće se javlja kod kritično bolesnih pacijenata i snažno je povezana s nepovoljnim ishodima. Studijama se uz učinak antibiotika, ispitaio i učinak pre- i probiotika te SCFA na crijevnu disbiozu. Primjena probiotika soja *Lactobacillus spp.* ili *Bifidobacterium spp.* smanjila je mortalitet od sepse, a primjena SCFA, posebno acetata doprinijela boljoj bubrežnoj funkciji. Iako su klinička istraživanja potvrdila pretkliničke studije, potrebna su daljnja istraživanja za razvoj smjernica i usporedbu različitih probiotika.

Sve je više studija koje potvrđuju učinak crijevne mikrobiote na bubrežne bolesti te omogućuju primjenu novih dijagnostičkih i terapijskih mjera usmjerenih na nju. (37)

## 5. Zaključak

Istraživanjima je dokazan utjecaj crijevne mikrobiote na patogenezu bubrežnih bolesti, međutim za široku primjenu prebiotika i probiotika potrebna su dodatna istraživanja kako bi se objasnili mehanizmi djelovanja probiotika te potvrdila učinkovitost i sigurnost njihove primjene u ljudi. S obzirom na obećavajuće rezultate prekliničkih istraživanja individualizirana primjena probiotika i transplantacija fekalne mikrobiote mogle bi postati nove strategije liječenja bubrežnih bolesti.



## 6. Sažetak

Bolest bubrega opći je naziv za heterogene poremećaje bubrega koji utječu na strukturu i funkciju bubrega, što je dominantan doprinos globalnom morbiditetu i mortalitetu. Iako se sve više identificira kao značajan problem javnog zdravlja u cijelom svijetu sa sve većom prevalencijom i lošim ishodom, klinička dijagnoza i terapijske intervencije nisu mnogo napredovale. Većina terapijskih metoda je ograničena na snižavanje krvnog tlaka, kontrolu glukoze u krvi i smanjenje proteinurije. Studijama se traže nove komponente patogeneze kako bi se otvorili novi putevi dijagnoze i liječenja bubrežnih bolesti. Disbioza crijevne mikrobiote je jedna od mogućih kockica koja nadopunjuje sliku patogeneze. Istraživanja su pokazala povezanost promjena crijevne mikrobiote i razvoja bubrežnog oštećenja uspostavljajući tako teoriju crijevno-bubrežne osi. U pacijenata s različitim bubrežnim bolestima uspoređivala se njihova crijevna mikrobiota sa zdravim pojedincima, a ograničenje takvog pristupa je raznolikost crijevne mikrobiote i njezin individualiziran sastav svakog pojedinca. Stoga je vrlo teško izvesti apsolutni zaključak o sastavu i karakterističnim promjenama crijevne mikrobiote. S druge strane crijevna mikrobiota otvara niz mogućnosti u pogledu terapije. Dosadašnja istraživanja su pokazala vrlo dobru učinkovitost, ali i sigurnost primjene različitih probiotika, prebiotika, ali i fekalne crijevne transplantacije u pojedinim bubrežnim bolestima. Navedene studije su dosad većim dijelom provedene na životinjskim uzorcima. Kako bi se terapija targetirana na promjenu crijevne mikrobiote mogla široko primjenjivati potrebna su dodatna istraživanja o mehanizmima utjecaja mikrobiote, učinkovitosti i sigurnosti u ljudi.

Ključne riječi: bolesti bubreg, crijevna mikrobiota, crijevno-bubrežna os, probiotici, fekalna crijevna transplantacija

## 7. Summary

Kidney disease is a general term for heterogeneous kidney disorders affecting kidney structure and function, which is a dominant contributor to global morbidity and mortality. Although it is increasingly identified as a significant public health problem worldwide with increasing prevalence and poor outcomes, clinical diagnosis and therapeutic interventions have not advanced much. Most therapeutic methods are limited to lowering blood pressure, controlling blood glucose and reducing proteinuria. Studies are looking for new components of pathogenesis in order to open new ways of diagnosis and treatment of kidney diseases. Dysbiosis of the intestinal microbiota is one of the possible factors that complements the picture of pathogens of kidney disease. Research has shown the connection between changes in the intestinal microbiota and the development of kidney damage, thus establishing the theory of the intestinal-renal axis. In patients with various kidney diseases, their intestinal microbiota was compared with healthy individuals, and the limitation of such an approach is the diversity of the intestinal microbiota and its individualized composition in each individual, therefore it is very difficult to make an absolute conclusion about changes of the intestinal microbiota. On the other hand, the intestinal microbiota opens up a number of possibilities in terms of therapy. Previous research has shown a very good effectiveness and safety of the use of probiotics, prebiotics, as well as fecal intestinal transplantation in certain kidney diseases. The most studies have been mostly conducted on animal samples so additional research on humans is needed.

Key words: kidney diseases, intestinal microbiota, intestinal-renal axis, probiotics, fecal intestinal transplantation

## 8. Životopis

Lucija Rukavina rođena 2. listopada 1999. u Rijeci. Djetinjstvo provela u Pazinu. Osnovnu školu Vladimira Nazora Pazin završila 2014. godine, nakon čega upisuje Gimnaziju i strukovnu školu Jurja Dobrile u Pazinu, smjer opće gimnazije. Srednjoškolsko obrazovanje završava 2018. polaganjem Državne mature. Iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Lucija je aktivno iznašala funkciju demonstratora na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju te na Katedri za internu medicinu na kolegiju propedeutika. Tijekom studija sudjelovala je na brojnim kongresima i radionicama. 2024.

## Literatura

1. HeMED. [Internet] Villa-Forte A. Uvod u ljudsko tijelo. Dostupno na:  
<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=18523>
2. verywellhealth.com [Internet] Brouhard R. Understanding the 11 body organ systems.  
04.01.2024. Dostupno na: <https://www.verywellhealth.com/organ-system-1298691>
3. scientificamerican.com [Internet] Abbott A. Scientist bust myth that our bodies have more  
bacteria than human cells. 11.01.2016. Dostupno na:  
<https://www.scientificamerican.com/article/scientists-bust-myth-that-our-bodies-have-more-bacteria-than-human-cells/>
4. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation.  
PeerJ. [Internet]. 16.08. 2019. doi: 10.7717/peerj.7502. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440436/>
5. Johnston R.B. An overview of the innate immune. UpToDate [Internet] 06.04.2023. Dostupno  
na: <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-the-innate-immune-system>
6. Antal I., Jelić M., Sila S., Kolaček S., Tambić Andrešević S. Ljudska mikrobiota i  
mikrobiom. Acta Med Croatica. [Internet]. 2019. Dostupno  
na: <https://hrcak.srce.hr/file/319582>
7. Guinane CM, Cotter PD. Role  
of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a  
hidden metabolic organ. Therap Adv Gastroenterol. [Internet]. 07.2013. doi:  
10.1177/1756283X13482996. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23814609/>

8. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. Signal Transduct Target Ther. [Internet]. 04.2022. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461318/>
9. Skorecki K. i sur. Brenner & Rector's The Kidney. 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2016.
10. Levey S.a., Inker A.L. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. UpToDate [Internet]. 01.05.2024. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/definition-and-staging-of-chronic-kidney-disease-in-adults?search=chronic%20kidney%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=3%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/definition-and-staging-of-chronic-kidney-disease-in-adults?search=chronic%20kidney%20disease&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3)
11. Amini Khiabani S, Asgharzadeh M, Samadi Kafil H. Chronic kidney disease and gut microbiota. Heliyon. [Internet]. 07.08.2023. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18991. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10440536>
12. hdndt.org [Internet]. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Dostupno na: <https://hdndt.org/registar-nadomjestanja>
13. Ameh OI, Ekrikpo U, Bello A, Okpechi I. Current Management Strategies of Chronic Kidney Disease in Resource-Limited Countries. Int J Nephrol Renovasc Dis. [Internet]. 12.10. 2020. doi: 10.2147/IJNRD.S242235. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567536>
14. Lv Qiulan, Li Zhiyuan, Sui Aihua, Yang Xiaomin, Han Yafei, Yao Ruyong. The role and mechanisms of gut microbiota in diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and cardiovascular diseases. Frontiers in Microbiology. 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.977187. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.977187>

15. Yu J-X, Chen X, Zang S-G, Chen X, Wu Y-Y, Wu L-P and Xuan S-H.  
Gut microbiota microbial metabolites in diabetic nephropathy patients: far to go. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* [Internet]. 08.05.2024. doi: 10.3389/fcimb.2024.1359432. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11109448/pdf/fcimb-14-1359432.pdf>
16. Cigarran Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A.  
Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia.* [Internet]. 21.08.2016. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.008. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27553986/>
17. Stavropoulou E. i sur. Focus on the gut-kidney axis in health and disease. *Front. Med. Sec. Nephrology* [Internet] 21.01.2021. doi: 10.3389/fmed.2020.620102. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.620102/full>
18. Shankaranarayanan D, Raj DS. Gut Microbiome and Kidney Disease: Reconciling Optimism and Skepticism. *Clin J Am Soc Nephrol.* [Internet] 06.07.2022. doi:10.2215/CJN.04480422. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793827/>
19. Mafra D, Kemp JA, Borges NA, Wong M, Stenvinkel P. Gut Microbiota Interventions to Retain Residual Kidney Function. *Toxins (Basel).* [Internet]. 11.08.2023. doi: 10.3390/toxins15080499. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37624256/>
20. waya.hr [Internet]. Ramuta T.Ž. Probiotici, prebiotici i sinbiotici za neznalice. Dostupno na: <https://www.waya.hr/hr/savjeti-strucnjaka/savjet/clanak/probiotici-prebiotici-i-sinbiotici-za-neznalice/>
21. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, Szeto CC, McWhinney BC, Ungerer JP, Campbell KL.  
Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A

RandomizedTrial. Clin J Am SocNephrol. [Internet]. 15.01.2016. doi:

10.2215/CJN.05240515. Dostępno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741035/>

22. Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probioticsandchronickidneydisease. KidneyInt. [Internet].

16.09.2015. doi: 10.1038/ki.2015.255. Dostępno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376131/>

23. Cabała S, Ożgo M, Herosimeczyk A. TheKidney-Gut Axis as a Novel Target for  
NutritionalIntervention to CounteractChronicKidneyDiseaseProgression. Metabolites.

[Internet]. 22.01.2024. doi: 10.3390/metabo14010078. Dostępno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10819792/>

24. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecalmicrobiotatransplantation: inperspective.

TherapAdvGastroenterol. [Internet]. 03.2016. doi: 10.1177/1756283X15607414. Dostępno

na:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749851/>

25. Nagase N, Ikeda Y, Tsuji A, Kitagishi Y, Matsuda S. Efficacyofprobiotics on  
thomodulationofgutmicrobiotainthetreatmentofdiabeticnephropathy. World J Diabetes.

[Internet]. 15.03. 2022. doi: 10.4239/wjd.v13.i3.150. Dostępno

na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35432750/>

26. Mohd, R.; Chin, S.-F.; Shaharir, S.S.; Cham, Q.S. InvolvementofGutMicrobiotain SLE  
andLupusNephritis. Biomedicines. [Internet]. 21.02.2023. doi: 10.3390/

biomedicines11030653. Dostępno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10045095/pdf/biomedicines-11-00653.pdf>

27. Valiente GR, Munir A, Hart ML, Blough P, Wada TT, Dalan EE, Willis WL, Wu LC,  
Freud AG, Jarjour WN. Gutdysbiosisisassociatedwithaccelerationoflupusnephritis.

SciRep.[Internet]07.01.2022.doi: 10.1038/s41598-021-03886-5. Dostępno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34996983/>

28. Yao Kaijin, Xie Yina, Wang Jiali, Lin Yongda, Chen Xiutian, Zhou Tianbiao.

Gut microbiota: a newly identified environmental factor in systemic lupus erythematosus.

Frontiers in Immunology. [Internet] 18.07.2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1202850. Dostupno

na: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1202850>

29. Knoppova B, Reily C, King RG, Julian BA, Novak J, Green TJ.

Pathogenesis of IgA Nephropathy: Current Understanding and Implications for Development

of Disease-Specific Treatment. J Clin Med. [Internet] 29.9.2021. doi: 10.3390/jcm10194501.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509647/>

30. Fagarasan S., Honjo T. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces.

Current Opinion in Immunology. [Internet]. 01.2004. doi: 10.1016/j.coi.2004.03.005. Dostupno

na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791504000421>

31. Mingxuan Chi, Kuai Ma, Jing Wang, Zhaolun Ding, Yunlong Li, Shaomi Zhu, XinLiang, Qinxu Zhang, Linjiang Song, Chi Liu.

The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. Review Article. Journal of Immunology Research. [Internet]. 15.05.2021. doi: 10.1155/2021/5516035. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8140847/pdf/JIR2021-5516035.pdf>

32. Shah NB, Nigwekar SU, Kalim S, Lelouvier B, Servant F, Dalal M, Krinsky S, Fasano A,

Tolkoff-Rubin N, Allegretti AS. The Gut and Blood Microbiome in IgA Nephropathy and Healthy

Controls. Kidney360. [Internet] 09.06.2021. doi:10.34067/KID.0000132021. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8676391/>

33. Lijuan Han, Xiaodong Fang, Yongcheng He, Xiong Z. Ruan. ISN Forefronts Symposium

2015: IgA Nephropathy, the Gut Microbiota, and Gut–Kidney Crosstalk. Kidney International



Reports. [Internet] 02.08.2016. doi: 10.1016/j.ekir.2016.08.002. Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024916300535>

34. HongweiWu, Donge Tang, FengpingZheng, Shanshan Li , Xinzhou Zhang, Lianghong

Yin , Fanna Liu, YongDai. Identificationof a

novelinterplaybetweenintestinalbacteriaandmetabolitesinChinesepatientswithIgAnephropathy  
via integratedmicrobiomeandmetabolomeapproaches. Ann Transl Med. [Internet].

30.09.2020. doi: 10.21037/atm-20-2506. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7859797/pdf/atm-09-01-32.pdf>

35. Wang Y, Tian L, Sun L, Zhou W, Zhi W, Qing J, AbdiSaed Y, Dong L, Zhang X and Li

Y. GutMicrobesinImmunoglobulin A NephropathyandTheirPotentialTherapeuticApplications.

Front. Med. [Internet]. 17.05.2022. doi: 10.3389/fmed.2022.823267. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9152025/pdf/fmed-09-823267.pdf>

36. Huang Peng, CaoJianwei, Chen Jingyi, Luo Yanrong, Gong Xiaofang, WuChengyi, Wang

Yu. Crosstalkbetweengutmicrobiotaandrenalischemia/reperfusioninjury. Front. Cell. Infect.

Microbiol [Internet] 05.09.2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.1015825 Dostupno na:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.1015825>

37. Makris K, Spanou L. AcuteKidneyInjury: Definition,

PathophysiologyandClinicalPhenotypes. ClinBiochemRev. [Internet]. 05.2016. PMID:

28303073. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198510/>

38. KDIGO ClinicalPracticeGuideline for AcuteKidneyInjury. [Internet]. 03.2012.

doi:10.1038/kisup.2012.2. Dostupno na:

<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>

39. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acutekidneyinjury: a

criticalandcomprehensivereview. ClinKidney J. [Internet]. 01.01.2013.

doi:10.1093/ckj/sfs160. Dostupno

na:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094385/>

40. Dicu-Andreescu I, Penescu MN, Verzan C. Septicacute kidney injury and gut microbiome: Should we change our approach? *Nefrologia (Engl Ed)*. [Internet]. 05.2024. doi:

10.1016/j.nefro.2024.03.024. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38697693/>

41. Zarbock A. i sur. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol*. [Internet]. 23.02.2023. doi:

10.1038/s41581-023-00683-3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36823168/>

42. Chi M. i sur: The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease.

Review Article. *Hindawi Journal of Immunology Research*. [Internet]. 15.05.2021. doi:

10.1155/2021/5516035. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8140847/pdf/JIR2021-5516035.pdf>